

Практические аспекты лечения рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников

А.А. Румянцев , ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

А.С. Тюляндина, ORCID: 0000-0002-6104-7473, e-mail: atjulandina@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Рак яичников занимает первое место в структуре причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России. Лечение рецидивов рака яичников по-прежнему представляет значительные трудности для практикующих врачей-онкологов. Наиболее значительные достижения в данной области связаны с внедрением в клиническую практику ингибиторов PARP. Применение препаратов данного класса позволило значительно снизить относительный риск прогрессирования опухолевого процесса при рецидивах рака яичников, увеличить длительность безрецидивного периода. В то же время многие вопросы, связанные с практическим применением ингибиторов PARP, остаются нерешенными. В данной обзорной статье представлены практические подходы к определению категорий пациенток, получающих наибольшее преимущество от применения препаратов данного класса. Освещены вопросы эпидемиологии BRCA-ассоциированного рака яичников. Представлены сведения о современных методах генетического тестирования, классификации мутаций в зависимости от их предполагаемого класса патогенности, а также проанализированы проблемы, связанные с выявлением «вариантов с неизвестным клиническим значением». Подробно рассмотрены данные о механизмах действия ингибиторов PARP. Обсуждена доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности применения олапариба, единственного ингибитора PARP, разрешенного для клинического применения на территории Российской Федерации, в качестве средства поддерживающей терапии при платиновичувствительных рецидивах BRCA-ассоциированного рака яичников. Подробно изложена информация о спектре потенциальной токсичности, с которой наиболее часто сталкиваются врачи-онкологи при назначении олапариба и других ингибиторов PARP. Представлены также основные аспекты управления нежелательными явлениями на фоне проведения терапии олапарибом.

Ключевые слова: олапариб, рак яичников, химиотерапия, BRCA, рецидив рака яичников, платиновые препараты

Для цитирования: Румянцев А.А., Тюляндина А.С. Практические аспекты лечения рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников. *Медицинский совет*. 2019;(19):144-149. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-144-149.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical aspects of treating relapsed BRCA-associated ovarian cancer

Aleksey A. Rumyantsev , ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

Aleksandra S. Tyulyandina, ORCID: 0000-0002-6104-7473, e-mail: atjulandina@mail.ru

N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Centre; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Ovarian cancer ranks first in the mortality causes pattern of female reproductive cancers in Russia. Treatment of relapsed ovarian cancer remains a significant challenge to practicing oncologists. Introduction of PARP inhibitors in clinical practice are the most significant achievements in this area. The use of drugs of this class significantly reduced the relative risk of tumour progression in relapsed ovarian cancer and increased the relapse-free duration. At the same time, many issues related to the practical use of PARP inhibitors remain unresolved. This review presents practical approaches to determining the categories of patients, who receive the greatest benefit from the use of drugs of this class. The article addresses epidemiology of BRCA-associated ovarian cancer. The authors presented information on modern methods for genetic testing, classification of mutations depending on proposed class of pathogenicity, and reviews the problems associated with identification of «variants of unknown clinical relevance». The mechanisms of action of PARP inhibitor are described in detail here. The evidence base demonstrating the efficacy and safety of olaparib, the only PARP inhibitor approved for clinical use in the Russian Federation as supportive therapy for platinum-sensitive relapsed BRCA-associated ovarian cancer, is discussed. The article detailed information on the spectrum of potential toxicity that is most commonly faced by oncologists prescribing olaparib and other PARP inhibitors. The main aspects of management of adverse events during olaparib therapy are also presented.

Keywords: olaparib, ovarian cancer, chemotherapy, BRCA, relapsed ovarian cancer, platinum drugs

For citation: Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S. Practical aspects of treating relapsed BRCA-associated ovarian cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):144-149. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-144-149.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России. В 2018 году РЯ был диагностирован у 14 317 женщин, 7 616 женщин умерло от этого заболевания [1]. В подавляющем большинстве (около 70%) случаев РЯ выявляется на III-IV стадии, что во многом определяет неблагоприятный прогноз [2]. Методы профилактики и ранней диагностики РЯ в настоящее время не разработаны, попытки создания скрининговых программ оказались безрезультатными.

Проведенные исследования свидетельствуют о существовании выраженной наследственной предрасположенности к развитию РЯ – наличие родственника 1-й степени родства с диагнозом РЯ повышает риск развития заболевания в 3 раза по сравнению с популяционным [3]. Наиболее изученная причина наследственной предрасположенности к развитию РЯ – носительство мутаций в генах BRCA1/2. Распространенность мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ неизвестна, различные авторы репортировали частоту их встречаемости от 6 до 43% [4–9].

Гены BRCA1/2 играют роль генов-супрессоров, их нормальное функционирование критически важно для поддержания стабильности генетического аппарата как в здоровых, так и в опухолевых клетках. Указанные гены участвуют в процессах гомологичной рекомбинации ДНК, необходимых для устранения двухнитевых разрывов ДНК. Нарушение функционирования генов BRCA1/2 приводит к увеличению нестабильности генома опухолевых клеток, что может быть использовано в качестве терапевтической мишени при проведении противоопухолевой терапии, на чем базируется концепция теории синтетической летальности, которая с успехом применяется для лечения РЯ [10, 11]. Данная статья посвящена обзору современных возможностей таргетной терапии рецидивов РЯ.

ИНГИБИТОРЫ PARP: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Ферменты семейства PARP (поли-[АДФ-рибоза] полимеразы) играют важную роль в различных внутриклеточных процессах, включая восстановление целостности ДНК после однонитевых разрывов, которые регулярно происходят в процессе жизнедеятельности любых клеток [11]. Подавление активности PARP приводит к накоплению и персистенции однонитевых разрывов ДНК, что, в свою очередь, может стать причиной возникновения двухнитевых разрывов. Вследствие функционирования других ферментов системы репарации ДНК само по себе подавление активности PARP не приводит к гибели клеток, так как повреждения устраняются благодаря работе системы гомологичной рекомбинации ДНК [11], однако в случае одновременного нарушения функционирования других белков, участвующих в процессах гомологичной рекомбинации, двухнитевые разрывы могут становиться неустранимыми, что отмечается, в частности, при наличии мутаций в генах BRCA1/2.

Накопление двухнитевых разрывов приводит к гибели клеток. Этот факт лег в основу концепции «синтетической летальности» [11]. Результаты современных исследований показывают, что механизм противоопухолевого действия ингибиторов PARP реализуется за счет нескольких механизмов [12]:

- накопления в клетках однонитевых и двухнитевых разрывов ДНК вследствие прямого подавления активности PARP;
- подавления присоединения комплекса BRCA1-BARD1 к ДНК;
- нарушения процесса репарации ДНК за счет блокирования (trapping) поврежденного белка PARP на нити ДНК;
- снижения точности репарации ДНК за счет активизации процесса негомологичного соединения концов ДНК (non-homologous end joining, NHEJ).

Три препарата класса ингибиторов PARP – олапариб, нирапариб и рукапариб – продемонстрировали эффективность в лечении рецидивов РЯ, однако в России на момент написания данного обзора одобрен для клинического применения только один препарат класса ингибиторов PARP – олапариб [13–16]. Данный препарат был одобрен в качестве поддерживающей терапии при рецидивах РЯ, в основу одобрения легли результаты исследования Study 19 ($n = 265$). В исследование включались пациентки с платиночувствительными рецидивами серозного РЯ высокой степени злокачественности (G3), получившие ≥ 2 линий платиносодержащей химиотерапии, у которых был отмечен полный или частичный ответ после проведения последней линии химиотерапии. Мутации в генах BRCA1/2 были выявлены у 45 (22,2%) пациенток. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Рандомизация осуществлялась в равном соотношении в группу олапариба (400 мг x 2 р/сут) или в группу соответствующего ему плацебо. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), ключевые вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ) пациенток [16].

По результатам исследования было выявлено значительное улучшение результатов лечения пациенток в группе олапариба. Медиана ВБП составила 8,4 мес. в группе олапариба против 4,8 мес. в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,35; $p < 0,00001$), что соответствует снижению относительного риска прогрессирования опухолевого процесса на 65%. Среди пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 и с «диким» типом указанных генов данные показатели составили 11,2 и 4,3 мес. (ОР 0,18; $p < 0,0001$) и 7,4 и 5,5 мес. (ОР 0,54; $p = 0,0075$) соответственно [17]. На момент проведения анализа достоверных различий в ОВ пациенток не было выявлено, данный показатель составил 29,8 мес. и 27,8 мес. соответственно (ОР 0,73; $p_{\text{номинальное}} = 0,025$). Отсутствие различий могло быть обусловлено тем фактом, что значительное количество пациенток из группы плацебо (23%) получили терапию олапарибом после прогрессирования заболевания [18]. Отметим, что 18 (13%) пациенток из группы олапариба получали терапию препаратом в течение ≥ 5 лет, у 11 пациенток была выявлена мутация в

генах BRCA1/2; для сравнения: только 1 пациентка из группы плацебо получала терапию в течение аналогичного периода времени [19].

Результаты исследования Study 19 подтвердили корректность концепции «синтетической летальности» при РЯ и послужили основой для проведения последующих исследований ингибиторов PARP при рецидивах этого заболевания. В течение последующих лет были опубликованы результаты трех крупных рандомизированных исследований III фазы, посвященных изучению эффективности различных ингибиторов PARP при рецидивах РЯ, включая олапариб, нирапариб, рукапариб [13–15].

Эффективность олапариба была подтверждена в исследовании SOLO-2, в которое включались пациентки с платиночувствительными рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ, ранее получившие ≥ 2 линий химиотерапии с включением препаратов платины, у которых была отмечена частичная или полная регрессия опухолевого процесса на фоне последней линии химиотерапии с включением препаратов платины. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 в группу терапии олапарибом 150 мг 2 р/сут и в группу соответствующего ему плацебо [16]. Результаты исследования суммированы в *таблице 1*, там же приводится сопоставление его результатов с исследованием Study 19.

Как показано в *таблице 1*, в исследованиях SOLO-2 и Study-19 олапариб продемонстрировал выраженное снижение риска прогрессирования РЯ по сравнению с группой плацебо. Обращает на себя внимание бóльшая медиана ВБП в исследовании SOLO-2, однако показатель

● **Таблица 1.** Результаты рандомизированных исследований эффективности олапариба при BRCA-ассоциированном раке яичников [16, 18, 20]

● **Table 1.** Results of randomized trials of efficacy of olaparib in BRCA-associated ovarian cancer [16, 18, 20]

Исследование	SOLO-2		Study-19	
	Олапариб	Плацебо	Олапариб	Плацебо
Лекарственная форма	Таблетки		Капсулы	
Кол-во пациенток	196	99	74	62
Медиана ВБП	19,1 мес.	5,5 мес.	11,2 мес.	4,3 мес.
	ОР 0,30 ($p < 0,0001$)		ОР 0,18 ($p < 0,0001$)	
Медиана ОВ	Нет данных		34,9 мес.	30,2 мес.
			ОР 0,62 ($p_{\text{номинальное}} = 0,025$)	
Анемия*	19%	2%	5%	2%
Нейтропения*	5%	4%	4%	2%
Тромбоцитопения*	1%	1%	Нет данных	Нет данных
Тошнота/рвота*	6%	1%	4%	0%
Астения*	4%	2%	7%	2%

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков. *Указана частота развития нежелательных явлений 3–4-й ст.

отношения рисков прогрессирования заболевания в обоих исследованиях сопоставим. Профиль безопасности препаратов подробно обсужден ниже.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2

Наличие мутаций в генах BRCA1/2 увеличивает риск развития рака молочной железы, рака яичников и других злокачественных новообразований. Информация о наличии мутаций в этих генах имеет большое значение для принятия решений о разработке программы наблюдения и лечения пациентки. Это нашло отражение в современных клинических рекомендациях. В настоящее время наличие мутаций в генах BRCA1/2 рекомендуется определять всем пациенткам с серозным или эндометриоидным РЯ высокой степени злокачественности¹.

Для определения наличия или отсутствия мутаций в генах BRCA1/2 могут быть использованы различные методики тестирования. Частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ в российской популяции достигает 35%, при этом 29,7% приходится на долю герминальных мутаций, 5,3% – на долю соматических мутаций в указанных генах [4, 21]. Интересной особенностью является наличие «частых» мутаций (hot-spot), на долю которых приходится до 50% всех мутаций в генах BRCA1/2, что привело к широкому применению метода, основанного на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР), для выполнения BRCA-тестирования. Неоспоримым преимуществом этого метода является низкая стоимость, доступность и быстрота выполнения, однако следует учитывать, что при использовании только ПЦР-тестирования для диагностики «пропускается» около половины носителей мутаций в генах BRCA1/2 [4]. По этой причине наиболее целесообразным представляется использование ПЦР-диагностики в качестве средства «первой линии» тестирования с последующим выполнением расширенного тестирования в случае получения отрицательного результата.

Более современным методом генетического тестирования является секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), которое позволяет выполнить полноценную оценку структуры генов BRCA1/2. Для проведения тестирования может быть использована цельная кровь или образец опухолевой ткани, использование последнего предпочтительнее в связи с возможностью обнаружения соматических мутаций в указанных генах.

При этом следует помнить, что далеко не все мутации влияют на функционирование гена и имеют клиническое значение. В настоящее время принята классификация, в соответствии с которой все мутации в генах BRCA1/2 разделяются на 5 классов (*табл. 2*) [22]. Мутации, которые относятся к 5-му классу, классифицируются как однозначно патогенные, то есть доказана связь их наличия с нарушением функциональной активности данных генов.

¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Доступно по адресу: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Последний доступ: 08 октября 2019.

● **Таблица 2.** Классификация мутаций в генах BRCA1/2
 ● **Table 2.** Classification of mutations in the BRCA1/2 genes

Класс	Описание мутации	Вероятность патогенности
5	Определенно патогенная мутация	>99%
4	Вероятно патогенная мутация	95–99%
3	Вариант с неизвестным клиническим значением	5–9,49%
2	Вероятно непатогенная мутация	0,1–4,99%
1	Непатогенная мутация	<0,1%

Мутации 4-го класса являются патогенными с вероятностью $\geq 95\%$. Мутации 3-го класса попадают в широкую «серую зону», их влияние на функциональную активность генов *BRCA1/2* неизвестно – так называемые варианты с неизвестным клиническим значением (ВНКЗ). Мутации 1-го и 2-го класса считаются доброкачественными, т.е. не оказывают значимого влияния на активность этих генов.

Таким образом, после тестирования на наличие мутаций в генах *BRCA1/2* методом секвенирования врач может получить один из следующих результатов:

- выявлена патогенная мутация (4 или 5 класс);
- мутаций не выявлено или выявлена доброкачественная мутация (1 или 2 класс);
- выявлен вариант, клиническое значение которого неизвестно (ВНКЗ).

Проблема выявления ВНКЗ становится все более актуальной. По мере уменьшения себестоимости выполнения секвенирования генов *BRCA1/2* темпы выявления новых мутаций превышают темпы их описаний и точной классификации [23], что приводит к увеличению количества ВНКЗ. В настоящее время более 40% мутаций, содержащихся в крупнейшей международной базе данных BRCA Exchange, относятся к ВНКЗ [24], а, по данным некоторых авторов, вероятность получения ВНКЗ соответствует вероятности выявления патогенной мутации при назначении тестирования [25].

Лечение пациенток с мутациями *BRCA1/2* с ВНКЗ связано со значительными трудностями при принятии клинических решений, особенно при наличии отягощенного наследственного анамнеза и/или при течении заболевания, характерного для BRCA-ассоциированных опухолей (платиночувствительные рецидивы заболевания, выраженная эффективность платиновых агентов). Несмотря на тенденцию к расширению показаний к назначению ингибиторов PARP, следует помнить, что именно пациентки с мутациями в генах *BRCA1/2* получают наибольшее преимущество от их применения [18].

УПРАВЛЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ PARP

Наиболее частыми тяжелыми (3 ст. и выше) и нежелательными явлениями, отмечающимися при применении олапариба, была анемия, развитие которой было зарегистрировано у 19% пациенток. Среди других тяжелых нежелательных явлений репортировалось развитие тошноты и рвоты (6%), нейтропении (5%), астении (7%). Интересным аспектом развития токсичности, ассоциированной с применением олапариба, является то, что наибольшее количество эпизодов развития нежелательных явлений приходилось на первые 6 месяцев терапии препаратом. По этой причине необходим тщательный мониторинг за состоянием пациенток в первые месяцы применения препарата, включая регулярный контроль показателей периферической крови [19].

Следует отметить, что оценка выраженности токсичности проводилась по общепринятой шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), которая предполагает оценку максимальной выраженности нежелательного эффекта, но не дает информации о длительности выраженности того или иного побочного эффекта. Это может быть актуальной проблемой при проведении длительной пероральной терапии: например, разовое развитие тошноты 2-й степени едва ли сможет быть причиной прерывания терапии, но может стать ей в случае, если тошнота персистирует и беспокоит пациента ежедневно. Это требует разработки новых подходов к оценке токсичности пероральных лекарственных препаратов.

Как было сказано выше, развитие тяжелой тошноты и рвоты отмечалось у 6% пациенток, получавших терапию олапарибом. В то же время развитие тошноты и рвоты всех степеней отмечалось у 76% и 38% пациенток соответственно. Исходя из частоты развития тошноты и рвоты, олапариб следует отнести к умеренно- или высокоэметогенным препаратам (развитие рвоты у $\geq 30\%$ пациентов)². В соответствии с современными рекомендациями, для профилактики тошноты и рвоты на фоне применения данной группы препаратов целесообразно использование ингибиторов 5-HT₃-рецепторов, особенно у пациенток с дополнительными факторами риска (молодой возраст, рвота на фоне ранее проведенной химиотерапии и т.д.). При этом ввиду необходимости длительного применения ингибиторов PARP следует учитывать, что ежедневное использование антиэметиков повышает риск нежелательных явлений. Оптимальный подход к профилактике тошноты и рвоты у таких пациенток не изучен [26].

Отметим, что, несмотря на увеличение частоты развития вышеперечисленных нежелательных явлений, применение олапариба, согласно выводам исследования SOLO-2, не оказывает значимого негативного влияния на качество жизни пациенток [27]. Результаты другого крупного исследования, посвященного изучению эффективности олапариба при раке молочной железы (OlympiAD), также показало, что ни у одной пациентки терапия олапарибом не была прервана по причине развития тошноты или рвоты [28].

Патогенез развития анемии на фоне применения ингибиторов PARP в настоящее время неизвестен. Ее раз-

Патогенез развития анемии на фоне применения ингибиторов PARP в настоящее время неизвестен. Ее раз-

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Доступно по адресу: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Последний доступ: 08 октября 2019.

вите отмечается примерно у 20% пациенток [15, 27]. Как показали результаты исследования OlympiAD, медиана времени до развития тяжелой анемии составила 62 дня, при этом наиболее часто (78,8%) для ее купирования проводилась гемотранфузионная терапия. В соответствии с принятой клинической практикой и одобренной институцией по медицинскому применению препарата, развитие тяжелой анемии требует редукции дозы олапариба до 200 мг 2 р/сут³.

Таким образом, ингибиторы PARP являются эффективными препаратами для поддерживающей терапии и лечения рецидивов РЯ, которые позволяют достичь длительной ремиссии у многих пациенток. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение их роли в терапии данного заболевания. Кроме того, неясными остаются оптимальные методы поддерживающей терапии, необходимой на фоне применения препаратов этого класса.

ОБСУЖДЕНИЕ

К наиболее значимым клиническим особенностям BRCA-ассоциированного РЯ можно отнести высокую чувствительность к платиновым и другим ДНК-повреждающим агентам, а также более длительную ВБП и ОВ по сравнению с больными РЯ с «диким» типом генов BRCA1/2. В соответствии с современными данными, мутации в указанных генах обнаруживаются у значительного количества пациенток с РЯ [4].

Самым значительным достижением в лечении пациенток с рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ стало внедрение в клиническую практику ингибиторов PARP, использование которых позволяет добиться значительного снижения относительного риска прогрессирования заболевания и увеличить длительность безрецидивного

периода. Это может оказывать выраженное благоприятное влияние на качество жизни пациенток.

Назначая и проводя терапию олапарибом, врач должен учитывать риск развития ряда нежелательных явлений, таких как анемия, тошнота, рвота, астения, и осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентки. Многие вопросы, связанные с безопасностью применения олапариба и других препаратов класса ингибиторов PARP, в настоящее время остаются нерешенными. Неизвестны оптимальные подходы к купированию тошноты и рвоты, возникающих на фоне применения ингибиторов PARP, а также оптимальные уровни редукции доз препарата.

В то же время подавляющее большинство нежелательных явлений, развивающихся на фоне применения олапариба, могут быть успешно купированы путем назначения адекватной сопроводительной терапии и/или редукции доз препарата. Несмотря на значительное повышение риска нежелательных явлений на фоне использования ингибиторов PARP, результаты клинических исследований не выявили снижения качества жизни пациенток на фоне применения ингибиторов PARP [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику олапариба позволило значительно улучшить результаты лечения пациенток с рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ. Информация о наличии мутации в генах BRCA1/2 может оказать значимое влияние на лечение больных с поздними стадиями РЯ на всех этапах терапии пациенток. Более широкое использование ингибиторов PARP в реальной клинической практике должно способствовать накоплению практического опыта применения препарата и улучшению результатов лечения больных.



Поступила / Received 08.10.2019
Отрецензирована / Review 26.10.2019
Принята в печать / Accepted 01.11.2019

³ Государственный Реестр Лекарственных Средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата олапариб от 11.07.2016. Режим доступа: http://grls.gosminzdrav.ru/grls_View_v2.aspx?routingGuid=dffb179e-3096-40ca-bc63-fd8ef7336b0f&t: Последний доступ: 08.10.2019.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf. Последний доступ 08.10.2019. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf. Last accessed: 08.10.2019.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>. Последний доступ: 05.10.2019. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Current status of cancer treatment in Russia, 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>. Last accessed: 05.10.2019.
- Stratton J.F., Pharoah P., Smith S.K., Easton D., Ponder B.A.J. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(5):493-499. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10148.x.
- Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., et al. Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. *AACR Annual Meeting*. 2018; April 14-18, 2018. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018-1241.
- Soegaard M., Kjaer S.K., Cox M., et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(12):3761-3767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806.
- George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14(5):284-296. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.191.
- Møller P., Hagen A.I., Apold J., et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *European Journal of Cancer*. 2007;43(11):1713-1717. doi: 10.1016/j.ejca.2007.04.023.

8. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., et al. *BRCA* Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in *BRCA* Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2654-2663. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
9. Satagopan J.M., Boyd J., Kauff N.D., et al. Ovarian Cancer Risk in Ashkenazi Jewish Carriers of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12):3776-3781.
10. Yun M.H., Hiom K. Understanding the functions of *BRCA1* in the DNA-damage response. *Biochemical Society Transactions*. 2009;37(3):597-604. doi: 10.1042/BST0370597.
11. Ashworth A. A Synthetic Lethal Therapeutic Approach: Poly(ADP) Ribose Polymerase Inhibitors for the Treatment of Cancers Deficient in DNA Double-Strand Break Repair. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(22):3785-3790. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0812.
12. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.L., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discovery*. 2015;5(11):1137-1154. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.
13. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2154-2164. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.
14. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D., et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10106):1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
15. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
16. Ledermann J., Harter P., Gourley C., et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1382-1392. doi:10.1056/NEJMoa1105535.
17. McNeish I.A., Ledermann J.A., Webber L., et al. A randomised, placebo-controlled trial of weekly paclitaxel and saracatinib (AZD0530) in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):1988-1995. doi: 10.1093/annonc/mtu363.
18. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
19. Friedlander M., Matulonis U., Gourley C., et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2018;119(9):1075-1085. doi: 10.1038/s41416-018-0271-y.
20. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
21. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С. и соавт. Наследственный рак молочной железы и яичников. *Злокачественные опухоли*. 2013;(2):53-61. doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumours*. 2013;(2):53-61. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
22. Plon S.E., Eccles D.M., Easton D., et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Human Mutation*. 2008;29(11):1282-1291. doi: 10.1002/humu.20880.
23. Kolor K., Chen Z., Grosse S.D., et al. *BRCA* Genetic Testing and Receipt of Preventive Interventions Among Women Aged 18–64 Years with Employer-Sponsored Health Insurance in Nonmetropolitan and Metropolitan Areas – United States, 2009–2014. *MMWR Surveillance Summaries*. 2017;66(15):1-11. doi: 10.15585/mmwr.ss6615a1.
24. Cline M.S., Babbi G., Bonache S., et al. Assessment of blind predictions of the clinical significance of *BRCA1* and *BRCA2* variants. *Human Mutation*. 2019;40(9):1546-1556. doi: 10.1002/humu.23861.
25. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E., et al. Clinical Characteristics of Individuals With Germline Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: Analysis of 10,000 Individuals. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1480-1490. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1480.
26. Gunderson C.C., Matulonis U., Moore K.N. Management of the toxicities of common targeted therapeutics for gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology*. 2018;148(3):591-600. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.010.
27. Friedlander M., GebSKI V., Gibbs E., et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1126-1134. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30343-7.
28. Robson M.E., Tung N., Conte P., et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: alexeymma@gmail.com

Тюляндина Александра Сергеевна, старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: atjulandina@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey A. Romyantsev, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 2, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: alexeymma@gmail.com

Aleksandra S. Tyulyandina, Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2 N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: atjulandina@mail.ru